



combinación se debieron en forma predominante al ambroxol.

a) Toxicidad aguda

Los valores de la LD₅₀ oral para la combinación fueron de 7746 mg/kg y de 1000-1250 mg/kg en ratas y perros, respectivamente.

La investigación de la combinación de ambroxol y clenbuterol tras la administración de dosis únicas y repetidas a ratas y perros no reveló hallazgos toxicológicos en la rata. En el perro, se observaron trastornos del sistema nervioso central con la dosis alta de 250 mg/kg de peso corporal, similares a los encontrados con la administración de ambroxol. Del mismo modo, se encontró que esta dosis produce áreas de fibrosis en el miocardio como resultado del aumento de la frecuencia cardíaca que se produce a consecuencia del contenido de clenbuterol. Estas investigaciones confirman que la combinación de ambroxol y clenbuterol no induce efectos tóxicos sinérgicos. Por lo tanto, la combinación es bien tolerada, al igual que los respectivos componentes en forma individual.

b) Toxicidad crónica

En los estudios de toxicidad de dosis repetidas orales de la combinación (de 13 semanas), los Niveles Sin Efectos Adversos Observados (NOAEL) fueron 450 y 50 mg/kg/día para las ratas y los perros, respectivamente.

c) Toxicidad reproductiva

No se realizaron estudios de toxicidad reproductiva para la combinación. *d) Potencial tumorigénico y mutagénico* La combinación ha arrojado un resultado negativo en el análisis de micronúcleos de ratón. El clenbuterol y el ambroxol han arrojado resultados negativos en diferentes estudios de genotoxicidad.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de Excipientes:

Hidroxitilcelulosa
Benzoato de sodio
Solución de sorbitol al 70 %
Propilenglicol
Ácido tartárico
Glicerina al 100 %
Saborizante de granadina
Agua purificada.

Incompatibilidades

No corresponde.

Vida útil

2 años.

Una vez abierto el frasco, el producto medicinal es apto para su uso durante un lapso de hasta 3 meses.

“No consumir el producto una vez alcanzada la fecha de vencimiento indicada en los rotulados”.

Condiciones de Almacenamiento

Almacénese a una temperatura no mayor a 30 °C.

Precautiones de almacenamiento especiales

Este producto medicinal no requiere de condiciones de almacenamiento especiales.

“Consulte a su médico o farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto”.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS VENTA BAJO

RECETA MÉDICA

Fabricado por:

PHARMETIQUE S.A. - Colombia

Imp./Dist. por:

Opella Healthcare del Perú S.A.C.

El clenbuterol atraviesa la barrera placentaria en humanos y en animales. En estudios clínicos con clenbuterol como agente tocolítico, las investigaciones realizadas inmediatamente después del parto mostraron que el plasma del niño contenía un 67 % de la concentración medida en el plasma materno.

El clenbuterol está presente en la leche materna en niveles de hasta aproximadamente el doble de la concentración plasmática de la madre (animales).

La biodisponibilidad de todas las formas posológicas orales es del 100 % (animales).

El clenbuterol se elimina principalmente inalterado en la orina. La eliminación del plasma es bifásica, con una fase de eliminación rápida (vida media de 60 minutos) y una lenta (vida media de 34 horas).

Ambroxol clorhidrato.

El ambroxol se absorbe casi completamente tras la administración por vía oral. El tmax luego de la administración oral es de 1 a 3 horas. Tras la administración parenteral, el ambroxol logra una mayor concentración en el tejido pulmonar que en el plasma.

La biodisponibilidad absoluta del ambroxol tras la administración por vía oral es de aproximadamente el 80 %. La misma resulta reducida a razón de aproximadamente 1/3 por el metabolismo de primer paso. Se forman metabolitos que se excretan en la orina (p. ej., ácido dibromoantranílico, glucurónidos).

Alrededor del 85 % (80 a 90 %) del ambroxol se une a las proteínas plasmáticas. La vida media terminal en el plasma es de alrededor de 7 a 12 horas. La vida media plasmática terminal de la suma de ambroxol y sus metabolitos es de alrededor de 22 horas.

El ambroxol es detectable en el líquido cefalorraquídeo, atraviesa la placenta e ingresa en la leche materna.

Alrededor del 90 % del ambroxol se excreta por vía renal en forma de metabolitos formados en el hígado. Menos del 10 % del ambroxol excretado por vía renal permanece intacto. En vista de la elevada unión a las proteínas y el alto volumen de distribución, como también la lenta redistribución del tejido a la sangre, no se espera que la diálisis o la diuresis forzada induzcan una eliminación marcada del ambroxol. En la enfermedad hepática severa, la depuración de ambroxol se reduce a razón de un 20 % a un 40 %. En el caso de insuficiencia renal severa, la vida media de eliminación para los metabolitos del ambroxol es prolongada.

Datos de seguridad preclínicos

Clorhidrato de clenbuterol

a) Toxicidad aguda

La LD₅₀ en el nivel de dosis de 13 mg/kg de peso corporal (cobayo, vía intravenosa) y 800 mg/kg de peso corporal (perro, vía oral) está muy por encima de las dosis terapéuticas individuales.

b) Toxicidad crónica

Para clenbuterol, los estudios de dosis orales repetidas en ratas (26 semanas) y en perros (52 semanas) evidenciaron formación de tejido cicatrizal y/o necrosis de miocardio dependiente de las dosis en las ratas con dosis de 1 mg/kg/día en adelante y en los perros con dosis de 0,1 mg/kg/día en adelante; en los perros se observó adicionalmente un aumento en el peso del corazón.

Sin embargo, tras la inhalación de dosis altas (dosis sin efecto: 0,16 mg/kg de peso corporal) también se observó necrosis de miocardio focal en las ratas, como se describió para los perros tras la administración oral. Las lesiones del miocardio se consideran efectos de la clase de los

beta-simpaticomiméticos, principalmente debido a la taquicardia refleja que conduce a una reducción en la perfusión de oxígeno.

Las dosis administradas en este caso fueron 1000 veces más altas que las dosis que produjeron necrosis de miocardio en los perros tras la administración oral. Por otro lado, la inhalación prolongada, incluso con dosis elevadas, no produjo intoxicación en absoluto en los monos.

Clorhidrato de clenbuterol

El clenbuterol es un simpaticomimético con acción directa con selectividad significativa por los receptores β₂.

El clenbuterol relaja la musculatura lisa de los bronquios y los vasos sanguíneos y la musculatura uterina mediante la estimulación de los receptores β₂.

El clenbuterol desarrolla un efecto antialérgico al inhibir la liberación de los mediadores a partir de los mastocitos. Adicionalmente, se ha demostrado un aumento de la eliminación mucociliar en el sistema bronquial.

Se ha demostrado que el clenbuterol induce una reducción dependiente de la concentración en el ritmo cardíaco en aurículas de cobayos aisladas que fueron estimuladas eléctricamente. Estos efectos están mediados por la activación de la adenilato cidasa, por lo cual se produce una acumulación de monofosfato de 3,5-adenosina cíclica (c-AMP), lo cual a su vez inhibe los elementos contráctiles de la musculatura lisa. El efecto β₂-simpaticomimético del clenbuterol evidencia una broncoselectividad relativamente marcada; los efectos sobre el corazón, tales como el aumento de la frecuencia cardíaca y el aumento de la contractilidad (efecto cronotrópico e inotrópico positivo), pueden explicarse por los efectos indirectos de la acción vascular.

Se ha descrito hipertrofia de los músculos estriados en estudios preclínicos con dosis elevadas de clenbuterol, al igual que con otros β₂ -simpaticomiméticos. El modo de acción que subyace a este efecto aún no está claro. Se está analizando la posibilidad de que ello se deba a una reducción del metabolismo de las proteínas inducido por los receptores beta de los micotios.

No está claro cuál es la importancia de estos hallazgos para los seres humanos.

El clorhidrato de clenbuterol administrado por vía oral produce su efecto broncodilatador dentro de los 8 a 20 minutos. La duración de la acción es de hasta 14 horas.

Ambroxol clorhidrato.

El ambroxol es una benzclamina sustituida y un metabolito de la bromhexina. Se diferencia de la bromhexina por la ausencia de un grupo metilo y la introducción de un grupo hidroxilo en la posición para-trans del anillo cidohexilo.

El ambroxol ejerce un efecto mucolítico y secretomotor en el tracto bronquial. En estudios preclínicos, aumentó la porción serosa de la secreción bronquial. Se cree que potencia la eliminación del moco mediante la reducción de la viscosidad y la activación del epitelio ciliar.

El ambroxol activa el sistema surfactante actuando en forma directa sobre los neumocitos tipo II en los alvéolos y las células de Clara de los bronquiolos. Promueve la formación y secreción del material surfactante en la región alveolar y bronquial del pulmón fetal y adulto. Estos efectos pueden demostrarse en cultivos celulares y en varias especies in vivo. En promedio, el comienzo de acción es a los 30 minutos de la ingesta por vía oral, y el efecto dura de 6 a 12 horas dependiendo de la dosis individual.

Propiedades farmacocinéticas

Clorhidrato de clenbuterol

La absorción del clenbuterol es rápida y completa tras la administración por vía oral y por inhalación. La vida media de invasión es de aproximadamente 60 minutos. Después de una dosis oral única, la concentración plasmática máxima se alcanza dentro de los 120 a 180 minutos.

Las concentraciones plasmáticas alcanzan el estado de equilibrio dinámico al cabo de cuatro días de tratamiento con dosis constantes. El nivel plasmático apropiado se alcanza incluso antes si el tratamiento se inicia con una dosis más alta. La cinética guarda una relación lineal con la dosis, de modo tal que pueden descartarse efectos por acumulación no calculada.

continuar monitoreando su balance de riesgo-beneficio. Los profesionales de la salud deben informar todos los casos de sospecha de reacciones adversas al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.

“Por favor comunicarse con su médico o farmacéutico en caso se presente cualquier reacción adversa que no esté descrita en este inserto”.

Sobredosis

a) Síntomas de sobredosis

Clenbuterol:

Enrojecimiento de la cara, desorientación, cefalea, taquicardia, palpitaciones, arritmia, hipertonia o hipotonía o incluso shock, inquietud, mastalgia, excitación, posiblemente extrasístoles y temblor severo, especialmente de los dedos, pero también en todo el cuerpo.

Puede desarrollarse hiperglucemia.

Se han observado desenlaces potencialmente mortales y mortales, en particular cuando las sobredosis de clenbuterol se asociaron con el uso de drogas ilícitas.

Asimismo, se ha observado acidosis metabólica ante una sobredosis de clenbuterol.

La intoxicación oral puede producir trastornos gastrointestinales incluyendo náuseas y emesis.

Se ha determinado que dosis únicas elevadas de otros β2-adrenérgicos producen una reducción dependiente de la dosis en el potasio sérico. Se recomienda un monitoreo apropiado en los pacientes con hipopotasemia existente (p. ej., inducida por diuréticos tiazídicos o laxantes).

Ambroxol:

No se han observado signos de intoxicación como consecuencia de sobredosis de ambroxol. Se han informado cuadros transitorios de inquietud y diarrea.

Ambroxol fue bien tolerado luego de la administración parenteral en dosis de hasta 15 mg/kg de peso corporal/día.

Por analogía con los estudios preclínicos, la sobredosis extrema podría conducir a un aumento de la secreción de saliva, arcadas, vómitos y descenso de la presión arterial.

b) Tratamiento de la sobredosis

El tratamiento de la sobredosis de agonistas β₂ adrenérgicos es principalmente sintomático. El efecto del clenbuterol puede ser antagonizado por los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos; en este caso, debe considerarse que existe el riesgo de que se desencadene una broncoconstricción severa en pacientes con asma bronquial. Esto también aplica a los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos cardioselectivos.

Se recomienda el monitoreo cardíaco mediante ECG.

Debe considerarse el lavado gástrico en el caso de sobredosis oral: el carbón activado y los laxantes pueden tener un efecto positivo sobre la absorción indeseada de los β₂-simpaticomiméticos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: broncoespasmolíticos/antiasmáticos (simpaticomiméticos, β₂-adrenérgicos) Código ATC: R03CC

Producto combinado que comprende un simpaticomimético selectivo para los receptores β₂ (clenbuterol) y un agente mucolítico (ambroxol). El clenbuterol y el ambroxol están presentes como clorhidratos. Clenbuterol y ambroxol, los principios activos de MUCOSOLVAN COMPOSITUM PEDIÁTRICO, se complementan entre sí en forma efectiva a través de su perfil farmacodinámico en el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. El simpaticomimético β₂ clenbuterol alivia los espasmos bronquiales y activa el índice de actividad ciliar del epitelio ciliar.

Ambroxol tiene un efecto mucolítico y secretomotor en el tracto bronquial. De este modo, ambas sustancias activan el sistema de transporte tráqueo - bronquial de moco de diferentes formas, mejorando así la apertura del sistema bronquial y, en consecuencia, la ventilación.

